Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr.med.Hans-Werner Schlipköter
Abteilung für experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr.med.Werner Hilscher
und dem Anatomischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr.med.Hans Günter Goslar

Cyproteronacetat bedingte Veränderung im Verhalten von Hydroxysteroid Dehydrogenasen in Leydigzellen von Ratten während der perinatalen Entwicklung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Axel Urban
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0087

UNIV.
LIBRARY

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

Abteilung für experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

und dem Anatomischen Institut der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans Günter Goslar

" Cyproteronacetat bedingte Veränderung im Verhalten von Hydroxysteroid Dehydrogenasen in Leydigzellen von Ratten während der perinatalen Entwicklung"

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Axel Urban

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Hilscher

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Weise

EINLEITUNG

Die perinatale Entwicklung der Leydigzellen im Rattentestis läßt sich in zwei deutlich voneinander abgrenzbare Etappen gliedern, wie anhand histologischer, ultrastruktureller und enzymhistochemischer Untersuchungen dargelegt werden konnte (Roosen-Runge und Anderson, 1959; Niemi und Ikonen, 1963; Lording und de Kretser, 1972; Passia et al. 1979; Goslar et al. 1980; Huhtaniemi et al. 1981; und Kuopio et al. 1982).

Während der ersten Etappe entstehen die "fetalen" Leydigzellen, die um den 15. Fetaltag (d p.c.) erscheinen, aber erst ab dem 17. d p.c. eine positive Aktivität der Δ^5-3-ß- Hydroxysteroid dehydrogenase (3-ß-HSDH) mit einem Maximum am 19. d p.c. zeigen. Die zunächst großen Leydigzellkomplexe gliedern sich dann bis zum 5. Postnataltag (d p.n.) in viele kleine Komplexe auf. Diese bereits in der Fetalzeit auftretenden Leydigzellen wurden von Passia et al. (1979) auf Grund ihrer Lokalisation im Interstitium zwischen den Keimsträngen intertubuläre Leydigzellen genannt.(1)

---

(1)
Diese Begriffe wurden zuerst von van Straaten und Wensing (1978) für die Leydigzellen des Schweins eingeführt. (siehe Diskussion)

Die zweite Etappe beginnt postnatal. Die postnatal entstehenden Leydigzellen zeigen ab dem 16. Postnataltag (d p.n.) 3-ß-HSDH Aktivität und entwickeln sich peritubulär in unmittelbarer Nachbarschaft der Samenkanälchen. Die Leydigzellen wurden von Passia et al. (1979) auf Grund ihrer Lokalisation peritubuläre Leydigzellen genannt. Biochemisch gewonnene Daten über die Testosteronproduktion im Rattentestis während der fetalneonatalen und der puberalen Etappe unterstützen die oben erwähnten Untersuchungsbefunde (Miyachi et al. 1973; Döhler und Wuttke, 1975; Weisz und Ward, 1980; und Slob et al. 1980). Die ausführlichen Untersuchungen von Neumann et al. (1970, 1976), Flickinger und Loving (1976)und Viguier-Martinez und Hocherau-De Reviers (1977) haben ergeben, daß Cyproteronacetat (CA) einen antiandrogenen Effekt auf den Rattentestis ausübt.

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die von CA induzierten Veränderungen beider Leydigzellsysteme der Ratte vom 14. d p.c. bis zum 32. d p.n. mit Hilfe der HSDH zu untersuchen. (2)

(2) Hydroxysteroid dehydrogenase (HSDH)

Gewonnen wurde das vorliegende Testismaterial:

(1) am 5. d p.n., wenn der Prozeß der Präspermatogenese abgeschlossen ist und nur intertubuläre Leydigzellen in den Testes vorhanden sind,

(2) am 20. d p.n., wenn die Spermatogenese weiter fortgeschritten ist, noch keine Reifeteilungen stattgefunden haben und peritubuläre Leydigzellen sich zu entwickeln beginnen und

(3) am 32. d p.n., wenn noch keine elongierten Spermatiden vorliegen und peritubuläre Leydigzellen in fortgeschrittener Entwicklung begriffen sind.

MATERIAL UND METHODEN

Versuchstiere und Versuchsdurchführung

Eine 190 - 210 g schwere männliche Wistarratte wurde zur Paarung über Nacht in einen Käfig zu drei bis vier gleich schweren Weibchen gesetzt. Am folgenden Tag wurden die Weibchen mit einem Vaginalpfropf oder mit Spermien im Scheidenabstrich zwischen 8^{00} und 9^{30} Uhr in Einzelkäfige gebracht. Der Tag, an dem der Vaginalpfropf oder die Spermien nachgewiesen worden waren, wurde als Tag 0 der Trächtigkeit bezeichnet. Die trächtigen Weibchen der ersten "pränatalen" Versuchsgruppe (schraffierte Säulen in Fig. 2, 3, 4) erhielten täglich ab dem 14. d p.c. CA, das in Olivenöl suspensiert worden war (0.15 ml pro Ratte). Die applizierte CA-Menge betrug 35 mg CA/kg Körpergewicht.

Am 22. d p.c. wurden die Feten durch Sectio gewonnen und von einer unbehandelten Rattenmutter ("Amme"), die 6 - 9 Stunden vorher geboren hatte, gesäugt und aufgezogen.

Wie eine Pilotstudie ergeben hatte, verhindert CA bei Ratten die Geburt. Die Feten bzw. Jungratten werden übertragen und sterben ab. Dies wird auf den zusätzlichen "Progesteroneffekt" von CA zurückgeführt (Neumann et al. 1970 und 1976).

Die Jungtiere der behandelten Weibchen der pränatalen Gruppe erhielten CA bis zum 4., 19. und 31. d p. Eine weitere "postnatale Versuchsgruppe" von Jungtieren unbehandelter Muttertiere (gepunktete Säulen in Fig. 2, 3, 4) erhielten vom 1. d p.n. bis zum 19. d p.n. CA.

24 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Tiere der prä- und postnatalen Versuchsgruppen durch Äthernarkose getötet (d.h. am 5., 20. und 3o. d p.n. die Tiere der pränatalen Gruppe sowie nur am 20. d p.n. die Tiere der postnatalen Gruppe).
Die Testes wurden exstirpiert und in flüssigem Stickstoff (-190° C) schockgefroren.
An den gleichen Tötungstagen kamen auch die Testes der unbehandelten Jungtiere der "Ammen", d.h. die "Kontrolltiere" (leere Säulen in Fig. 2, 3, 4), in flüssigen Stickstoff. Anschließend wurden alle Organe in CO_2 -Schnee aufbewahrt.

Enzymhistochemische Studien

8 - 10 um unfixierte Kryostatschnitte der schockgefrorenen Testes wurden bei -18 bis -20° C geschnitten und für enzymhistochemische Reaktionen der verschiedenen HSDH Enzyme nach der Grundmethode von Wattenberg (1958) benutzt. Folgende HSDH Enzyme wurden getestet:

a. 3-ß-HSDH (E.C.1.1.1.51, Substrate: Dehydroepiandrosteron und Pregnenolon);
b. 17-ß-HSDH (E.C.1.1.1.51, Substrate: Androstenediol, Testosteron und Östradiol);
c. 11-ß-HSDH (E.C.1.1.1.146, Substrate: 11-ß-Hydroxyandrostenedion, 11-ß- Hydroxytestosteron und 11- Ketotestosteron); und
d. 3-α -HSDH (E.C.1.1.1.50, Substrat: cis-Androsteron).

Das Inkubationsmedium enthielt: 2 mM in Dimethylformamid gelöstes Substrat. NAD als H^+Donator, Tetranitrotetrazoliumblau (TNBT) als Acceptor, 0,1M KCN, und 0,1 M Phosphat-Puffer (pH 7,5). Die Kryostatschnitte wurden 90 Minuten lang bei einem pH von 7,3 und 37° C inkubiert. Parallel zu jeder Reaktion wurden einige Schnitte ohne Substrat inkubiert um den "nothing-dehydrogenase-Effekt" (Lojda et al. 1979) zu bestimmen.

Morphometrische Auswertung

Folgende Testisflächen wurden morphometrisch mit dem "manuellen Bildanalysesystem" - abgekürzt ASM - der Firma Leitz (Wetzlar) gemessen:

(a) die gesamte Testisfläche,
(b) die Fläche der intertubulären und peritubulären Leydigzellkomplexe, die HSDH-Aktivität zeigten,
(c) die Fläche der Samenkanälchenquer- und -schrägschnitte.

Aus den gewonnen Werten wurde der prozentuale Anteil der HSDH-positiven Leydigzellen an der Gesamttestisfläche errechnet.

ERGEBNISSE

CA führt zu einer Verminderung des Testisgewichts gegenüber der Norm, wie Gewichtsbestimmungen bei 20 und 32 Tage alten Ratten ergaben (siehe Tabelle 1). Die deutliche Verzögerung der Hodenentwicklung bei den mit CA behandelten Tieren wird durch die morphometrische Auswertung der Schnittfläche der Samenkanälchen bestätigt:
die durchschnittliche Kanälchenquerschnittsfläche der CA behandelten Tiere ist am 5., 20. und 32. p.n.Tag kleiner als bei den entsprechenden Kontrolltieren (siehe Tabelle 2).

Am 5. d p.n., wenn nur intertubuläre Leydigzellen vorkommen und die Präspermatogenese abgeschlossen ist, zeigt die 3-ß-HSDH Aktivität (Dehydroepiandrosteron und Pregnenolon als Substrate) gleich starke Intensität in den Leydigzellen der Kontrolltiere und der behandelten Tiere. Der Prozentsatz der 3-ß-HSDH positiven Leydigzellflächen, bezogen auf die Gesamtfläche des Testis, ist in den behandelten Ratten jedoch kleiner als bei den Kontrolltieren (Fig. 2).
Die Aktivität der 17-ß-HSDH (Substrat: Androstenediol), wird durch CA in ihrer Intensität abgeschwächt.

Der Prozentsatz der Leydigzellen mit 17-ß-HSDH Aktivität, bezogen auf die Gesamtfläche des Testis, ist kleiner als bei den Kontrolltieren (Fig. 2). Die Aktivität der 3-α-HSDH kann am 5. p.n. Tag enzymhistochemisch nicht nachgewiesen werden.

Am 20. d p.n., wenn die peritubulären Leydigzellen sich zu entwickeln beginnen und noch keine Reifeteilungen stattgefunden haben, ist die Aktivität der 3-ß-HSDH (Dehydroepiandrosteron als Substrat) 17-ß-HSDH (Androstenediol als Substrat) und 3-α-HSDH (cis-Androsteron als Substrat) sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den behandelten Tieren untersucht worden. Bei den Kontrolltieren ist die Aktivität der drei Enzyme sowohl in den intertubulären als auch in den peritubulären Leydigzellen (Fig. 1 a) vorhanden.
Bei den Tieren, die nur postnatal bis zum 20. p.n.Tag mit CA behandelt worden waren, ist die Aktivität der drei Enzyme in den peritubulären Leydigzellen teilweise abgeschwächt; die intertubulären Leydigzellen bleiben jedoch im Vergleich zu den Kontrolltieren unverändert (Fig. 1 b und 3). Bei den Tieren, die während des gesamten Verlaufs des Experimentes hindurch bis zum 19. d p.n. behandelt worden waren, ist die Enzymaktivität weitgehend auf die intertubulären Leydigzellen beschränkt;

lediglich einige einzelne peritubulären Leydigzellen zeigen HSDH Aktivität (Fig. 1 c und 3). Wie durch die morphometrische Auswertung gezeigt werden kann (Fig. 3), hemmt CA die Bildung großer Komplexe von peritubulären Leydigzellen:
17-ß-HSDH und 3-α-HSDH zeigen ein ähnliches Verhalten wie 3-ß-HSDH (Fig. 4).
Verglichen mit den Kontrollen zeigen die intertubulären Leydigzellen der behandelten Tiere keine Veränderungen (Fig. 3). Im Verhälnis zu der Größe des Gesamttestis ist bei den behandelten Tieren am 20. d p.n. der prozentuale Anteil der HSDH positiven Leydigzellen an der Gesamttestisfläche sowohl intertubulär als auch peritubulär auffallend vermindert (Fig. 2).

Am 32. d p.n., vor der Bildung der elongierten Sper - matiden, ist die Aktivität der drei Enzyme 3-ß-HSDH (Substrat: Dehydroepiandrosteron und Pregnenolon), 17-ß-HSDH (Substrat: Androstenediol), und 3-α-HSDH (Substrat: cis-Androsteron) in den intertubulären und peritubulären Leydigzellen der Kontrolltiere und der behandelten Tiere beobachtet worden. Im Lokalisationsmuster und in der Intensität der Enzymaktivität liegt kein Unterschied vor (Fig. 3).

Am 32. d p.n. wird eine geringe Abnahme des prozentualen Anteils der HSDH positiven Leydigzellen an der Gesamttestisfläche sowohl des intertubulären als auch des peritubulären Leydigzellsystems beobachtet (Fig. 2).

DISKUSSION

Die Bezeichnungen "intertubuläres" und "peritubuläres" Leydigzellsystem wurden von van Straaten und Wensing (1978) eingeführt. Die Autoren unterschieden damit zwei verschiedene Typen von Leydigzellen des Schweins, die sie während der Perinatalzeit - zwischen der 14. Schwangerschaftswoche und der 3. Postnatalwoche - beobachteten.

Die intertubulären Leydigzellen treten im Fetalleben auf und sind entlang der Testissepten zwischen den einzelnen Keimsträngen gelegen;
die peritubulären Leydigzellen entstehen postnatal und umgeben die einzelnen Keimstränge und die aus ihnen hervorgehenden Samenkanälchen.

Die Entwicklung der Leydigzellen der Ratte läuft in ähnlicher Weise ab und zeigt zwei unterschiedliche Etappen, wie von verschiedenen Autoren berichtet wurde (Roosen-Runge und Anderson 1959; Niemi und Ikonen, 1963; Lording und de Kretser, 1972; Passia et al. 1979; Goslar et al. 1980; und Kuopio et al. 1982).

Unter Berücksichtigung der Analogie zwischen der Entwicklung der fetal und postnatal entstehenden Leydigzellen von Schwein und Ratte übernahmen Passia et al. (1979) die von van Straaten und Wensing (1978) für das Schwein benutzte Nomenklatur. Das Rattentestis besitzt zwar keine Septen; Lokalisation und Entwicklung der intertubulären und peritubulären Leydigzellen stimmen jedoch bei Ratten und Schwein weitgehend überein: Bei beiden Species verhalten sich inter- und peritubuläre Leydigzellen unterschiedlich.

Wie gezeigt werden konnte, reduziert CA während der perinatalen Entwicklung die steroidogene Aktivität der Leydigzellen. Die Untersuchungen am 5., 2o. und 32. d p.n. ergaben, daß der Flächenanteil der HSDH positiven Leydigzellen an der Gesamttestisfläche deutlich geringer ist als bei den Kontrolltieren. Hingegen wird die Aktivität von 3-ß-HSDH in den intertubulären Leydigzellen durch CA nicht beeinflußt, wie die Untersuchungen am 5. d p.n. ergaben.
Die Aktivität von 17 -ß-HSDH war geringgradig verringert. Diese Ergebnisse zeigen, daß die peritubulären Leydigzellen das Hauptziel des antiandrogenen Effektes von CA sind.

Wie am 20. d p.n. beobachtet werden konnte, bleiben die intertubulären Leydigzellen von der CA-Behandlung unberührt. Wenn man die Daten der Kontrolltiere der nur postnatal mit CA behandelten und der pränatal und postnatal mit CA behandelten Ratten am 20. d p.n. miteinander vergleicht, wird eine allmähliche Verringerung der HSDH Aktivität in den peritubulären Leydigzellen der behandelten Tiere deutlich.
Am 32. d p.n. wurde keine Beeinträchtigung der Verteilung und Intensität der HSDH Aktivität in den peritubulären wie auch in den intertubulären Leydigzellen bei den CA behandelten Tieren beobachtet. Zwischen dem 20. d p.n. und dem 32. d p.n. scheinen somit die peritubulären Leydigzellen die Fähigkeit wiederzugewinnen, androgene Hormone zu synthetisieren, unabhängig davon, ob CA weiter einwirkt oder nicht.

Daraus kann gefolgert werden, daß die Steroid-Biosynthese in den peritubulären Leydigzellen durch CA verzögert, aber nicht gänzlich blockiert wird. Diese Beobachtungen stimmen mit den neuesten biochemischen Erkenntnissen über die Testosteronproduktion bei CA behandelten Ratten überein (Habenicht, 1980).

Ferner wurde berichtet, daß CA über eine wesentliche zusätzliche Progesteronwirkung verfügt (Neumann et al. 1970, 1976); dieser Effekt hat wahrscheinlich die normale Geburt im Falle der CA behandelten tragenden Ratten verhindert. Die Möglichkeit kann nicht ausgeschlossen werden, daß der Progesteron-Effekt von CA die steroidogene Aktivität der Leydigzellen in den behandelten Tieren via Hypothalamus und Keimdrüse beeinflußt haben könnte.
Die morphologischen, immunhistochemischen und biochemischen Studien von Watanabe und Diakoku (1976), Tougard et al. (1977), Kawano et al. (1980) und Bidlingmaier et al. (1982) haben gezeigt, daß der negative Rückkopplungsmechanismus der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse bei Ratten zwischen dem 18. und 19. Fetaltag beginnt.

ZUSAMMENFASSUNG

Um die Reaktion des entstehenden inter- und peritubulären Leydigzellsystems auf die Verabreichung von Cyproteron-Acetat (CA) zu testen, erhielten trächtige Wistarratten vom Tag 14 der Gravidität (p.c.) bis zum 21. d p.c. eine tägliche Injektion des Antiandrogens (Dosis: 35 mg/kg Körpergewicht).
Am Tag 22 p.c. wurden die Feten durch Sectio gewonnen und anschließend durch Ammenhaltung aufgezogen.
Die Jungratten erhielten täglich die gleiche Dosierung wie die Muttertiere, und zwar bis zum 4. bzw. 19. bzw. 31. Lebens- bzw. Postnataltag (p.n.Tag).
Am 5., 20. und 32. p.n.Tag erfolgte die Exstirpation der Testes und die enzymhistochemische Aufarbeitung.
Es wurde die Aktivität der folgenden Enzyme in den Leydigzellen untersucht und morphometrisch ausgewertet: 3-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3-ß-HSDH, 11-ß-HSDH, 17-ß-HSDH und 3-α-HSDH.
In den Kryostatschnitten vom 5. d p.n. wurde eine leichte Abschwächung der Intensität der 17-ß-HSDH in den intertubulären Leydigzellen beobachtet.
Untersuchungen der Kryostatschnitte vom 20. d p.n. ergaben, daß CA die Aktivität der HSDH in den peritubulären Leydigzellen weitgehend gehemmt hatte, in

den intertubulären Leydigzellen dagegen nicht. Die Kryostatschnitte vom 32. d p.n. zeigten keine Unterschiede in der Verteilung der HSDH-Aktivität zwischen den Testes der Kontrolltiere und denen der behandelten Ratten.

Die vorliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, daß die vollständige Differenzierung der peritubulären Leydigzellen durch CA zwar verlangsamt aber nicht vollkommen blockiert wird.

LEGENDEN

Fig. 1: Kryostatschnitte des Hodens von Ratten, die am 20. d p.n. getötet wurden, mit Lokalisation der 3-ß-HSDH in den Leydigzellen:

a. Testisausschnitt eines Kontrolltieres mit peritubulären Leydigzellen (Pfeil). x 132

b. Testisausschnitt einer Ratte, die vom 1. d p.n. bis zum 19. d p.n. mit Cyproteron Acetat behandelt worden war, mit leichter Abnahme der Enzymaktivität der peritubulären Leydigzellen (dünner Pfeil). x 132

c. Testisausschnitt eines Tieres, das prä- und postnatal bis zum 19. d p.n. mit Cyproteron Acetat behandelt worden war, mit deutlicher Abnahme der Enzymaktivität der peritubulären Leydigzellen (dünner Pfeil); hauptsächlich Beschränkung der Enzymaktivität auf die intertubulären Leydigzellkomplexe (dicker Pfeil). x 132

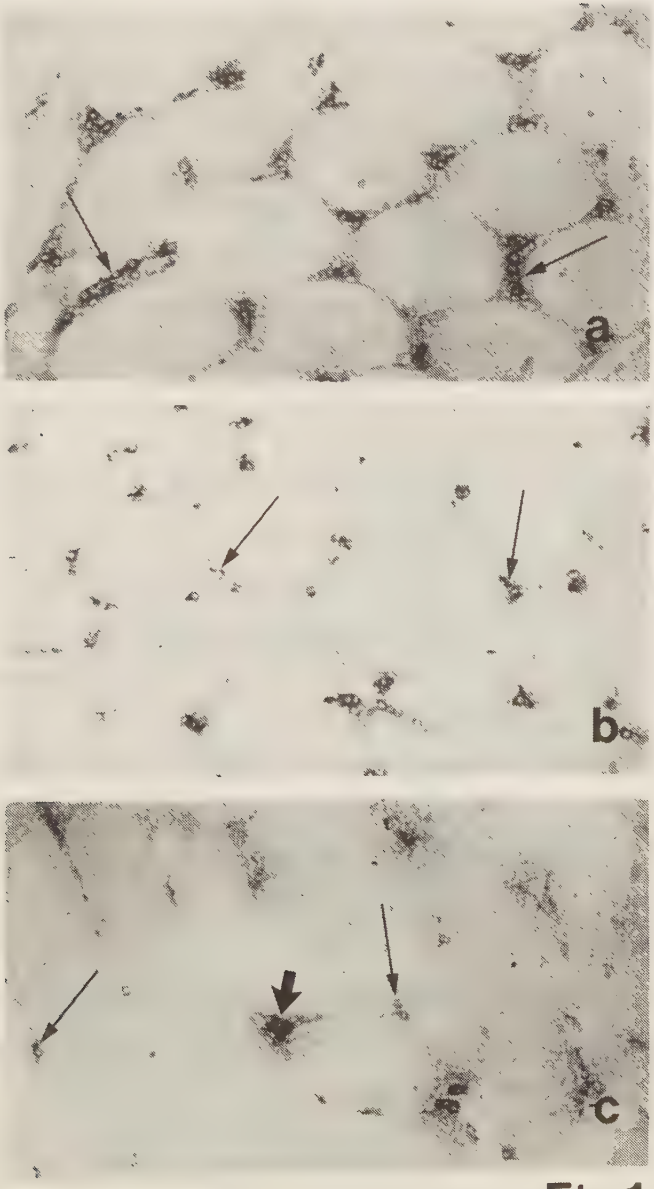

Fig.1

Fig. 2: Prozentsatz der Fläche der HSDH positiven intertubulären und peritubulären Leydigzellen an der Gesamttestisfläche am 5., 20. und 32. d p.n.
Keine Abnahme der Aktivität von 3-ß-HSDH, 17-ß-HSDH und 3-α-HSDH bei den Tieren, die mit Cyproteron Acetat behandelt worden waren. (Kontrolltiere und behandelte Tiere zeigen keine 3-α-HSDH Aktivität am 5. d p.n.)

Fig. 3: Verteilung der Größenklassen von Leydigzellkomplexen bzw.-flächen.
Auf der Abszisse sind die einzelnen Größenklassen aufgetragen; auf der Ordinate der entsprechende Prozentsatz an der Gesamtleydigzellfläche.
Die Veränderungen in der Häufigkeit der Verteilung der Leydigzellkomplexe bzw.-flächen sind aufgezeichnet für die
intertubulären Leydigzellen am 5. d p.n. (oben)

intertubulären Leydigzellen (Mitte links) und peritubulären Leydigzellen (Mitte rechts) am 20. d p.n.

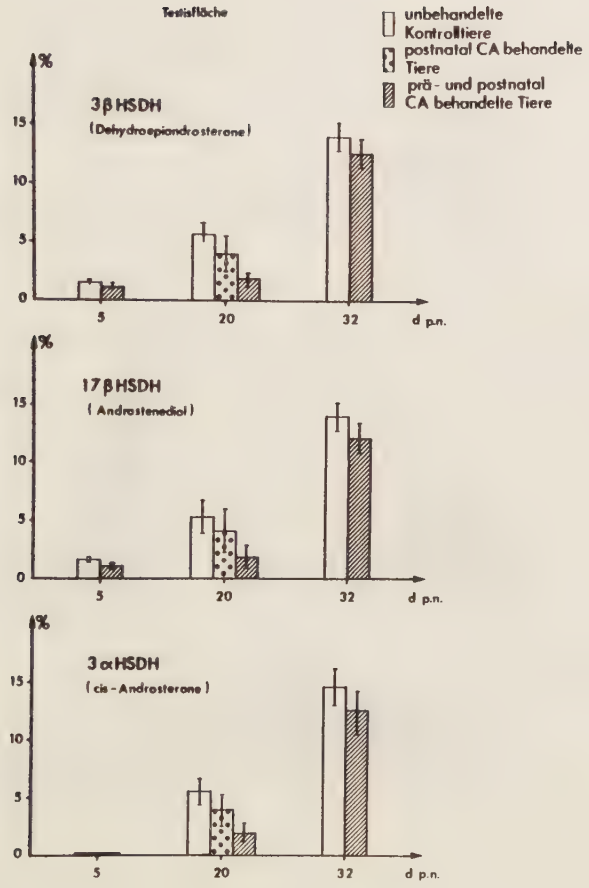
Testisfläche
unbehandelte Kontrolltiere
postnatal CA behandelte Tiere
prä- und postnatal CA behandelte Tiere
%
3β HSDH
(Dehydroepiandrosterone)
15
10
5
0
5
20
32
d p.n.
%
17β HSDH
(Androstenediol)
15
10
5
0
5
20
32
d p.n.
%
3α HSDH
(cis-Androsterone)
15
10
5
0
5
20
32
d p.n.

Fig.2

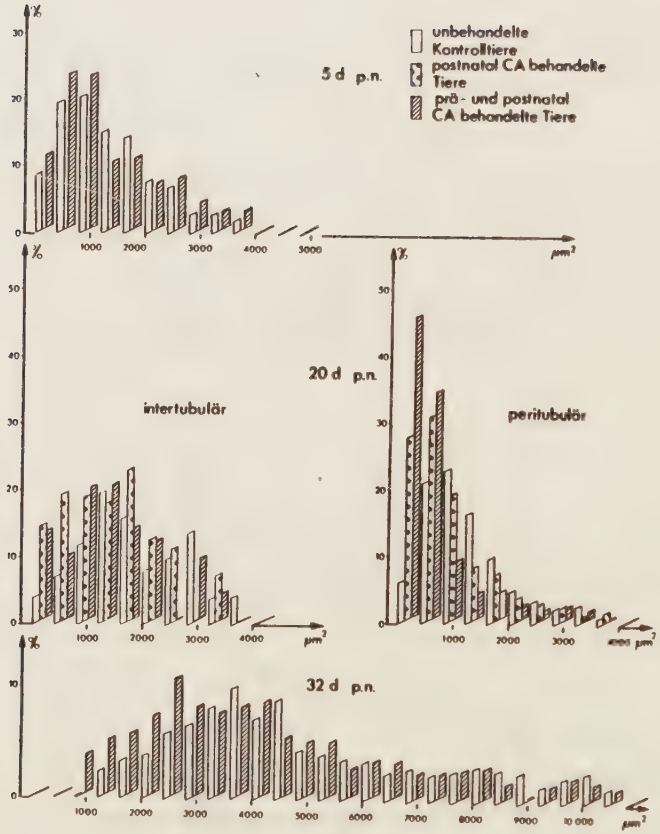
unbehandelte Kontrolltiere
postnatal CA behandelte Tiere
prä- und postnatal CA behandelte Tiere
5 d p.n.
20 d p.n.
32 d p.n.
intertubulär
peritubulär
%
µm²

Fig.3

Abnahme des Prozentsatzes der großen Komplexe peritubulärer Leydigzellen an der Gesamtleydigzellfläche am 20. d p.n. bei den Cyproteron-Acetat behandelten Tieren.

inter- und peritubulären Leydigzellen (unten) am 32. d p.n.
Differenzierung zwischen intertubulären und peritubulären Leydigzellen nicht möglich.

Fig. 4: Häufigkeit der Verteilung von Leydigzellkomplexen bzw.-flächen am 20. d p.n.
Abszisse = Größe der Leydigzellkomplexe bzw. -flächen;
Ordinate = Prozentsatz der korrespondierenden Flächengröße.

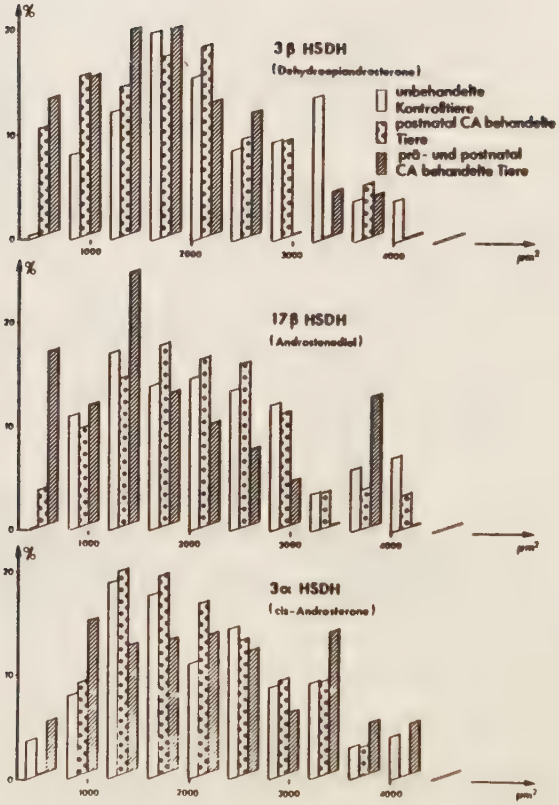
%
3β HSDH
(Dehydroepiandrosterone)
unbehandelte
Kontrolltiere
postnatal CA behandelte
Tiere
prä- und postnatal
CA behandelte Tiere
17β HSDH
(Androstenediol)
3α HSDH
(cis-Androsterone)

Fig.4

Tabelle 1

Cyproteron Acetat Effekt auf das Testisgewicht

	Naßgewicht[1] am 20. p.n.Tag (mg)	Naßgewicht[1] am 32. p.n.Tag (mg)
Kontrolle	115 ± 43	344 ± 53
CA behandelt[2]	69 ± 17	210 ± 71

1 Durchschnitt ± SD (nur ein Testis)

2 Dosis: 35 mg CA/kg Körpergewicht täglich vom 14. Fetaltag an.

Tabelle 2

Effekt von Cyproteron Acetat[1] auf die Schnittfläche von Samenkanälchen

	Schnittfläche in μm^2 Durchschnitt ± SD (Standardabweichung)
5. p.n.Tag	
Kontrolle	7707 ± 1085
CA behandelt[1]	4379 ± 696
2o. p.n.Tag	
Kontrolle	19097 ± 1067
CA behandelt[1]	12463 ± 867
CA behandelt[2]	18069 ± 3168
32. p.n.Tag	
Kontrolle	35879 ± 3554
CA behandelt[1]	21030 ± 2609

[1] Dosierung: 35 mg CA/kg Körpergewicht täglich vom 14. Fetaltag an.

[2] Die Tiere wurden nur postnatal mit CA behandelt.

LITERATUR

(1) BIDLINGMAIER, F./KUHNLE, U./KNORR, D.:
Development of negative Feedback control of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis in male rat fetus. Rorm. Res. 16, 182 - 187, (1982)

(2) DÖHLER, K. D. and WUTTKE, W.:
Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats. Endocrinol. 94, 1003 - 1008, (1974)

(3) FLICKINGER, C. J. and LOVING. C. K.:
Fine structure of the testis and epididymis of rats treated with cyproterone acetate. Am. J. Anat. 146, 359 - 384, (1976)

(4) GOSLAR, H. G./PASSIA, D./HILSCHER, W./HILSCHER, B.:
Enzymhistochemische Untersuchungen zur Kinetik des inter- und peritubulären Leydig-systems der Ratte. Acta Histochem. Suppl. XXI. 243 - 246, (1980)

(5) HABENICHT, U.:

Experimentelle Untersuchungen zur hormonellen Beeinflussung des Descensus Testiculorum und der Proportionen des Genitaltraktes von Ratten sowie zur Induzierung bleibender Entwicklungsstörungen. Inaugural Dissertation, Freie Universität Berlin, 1 - 258 (1980)

(6) HILSCHER, W. and HILSCHER, B.:

Kinetics of the Male Gametogenesis. Andrologia. 8, 105 - 116 (1976)

(7) HUHTANIEMI, J.T./KATIKINENI, M./CATT, K. J.:

Regulation of Luteinizing-Hormone-Receptors and Steroidogenesis in the neonatal rat testis. Endocrinol. 109, 588 - 595 (1981)

(8) KAWANO, H./WATANABE, Y. G./DAIKOKU, S.:

Light and electron microscopic observations on the appearance of immunoreactive LHRH in perinatal rat hypothalamus. Cell. Tiss. Res. 213, 464 - 474

(9) KUOPIO, T./TAPANAINEN, J./HUHTANIEMI, I./
PEELINIEMI, J. L.:
Morphological and steroidogenic characteristics of fetal and adult type Leydig cells in rat testis. (Abstr.) Second European Workshop "Testis". Rotterdam.

(10) LOJDA, Z./GOSSRAU, R./SCHIEBLER, T. H.:
In Enzyme Histochemistry, A Laboratory Manual (Eds. Z. Lojda, R. Gossrau, T. H. Schiebler), pp. 269 - 275, Springer Verlag, Berlin, (1979)

(11) LORDING, D. W./DE KRETSER, D. M.:
Comparative ultrastructural and histochemical studies of the interstitial cells of the rat testis during fetal and postnatal development. J. Reprod. Fert. 29, 262 - 269 (1972)

(12) MIYACHI, Y./NIESCHLAG, E./LIPSET, M. B.:
The secretion of gonadotropins and testosterone by neonatal male rats. Endocrinol. 92, 1 - 5 (1973)

(13) NEUMANN, F./BERSWORDT-WALLRABE, R./EGLER, W./ STEINBECK, H./HAHN, H. and KRAMER, M.:
Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens. Rec. Progr. Horm. Res. 26, 337 - 410 (1970)

(14) NEUMANN, F./GRAF, K. J./HASAN, S. J./SCHENK, B. and STEINBECK, H.:
Action of antiandrogens on testes functions and the male genital tract. In: Sperm Action, Progr. Reprod. Biol. vol. 1, Karger, Basel, 258 - 283 (1976)

(15) NIEMI, M. and IKONEN, M.:
Histochemistry of the Leydig cells in the post-natal prepubertal testis of the rat.
Endocrinol 72, 443 - 448 (1963)

(16) PASSIA, D./HAHNER, J./HILSCHER, B. and HILSCHER, W.:
Enzymhistochemische Untersuchungen an dem inter- und peritubulären Leydigzellsystem der Ratte.
Verh. Anat. Gesell. 73, 699 - 700 (1979)

(17) ROOSEN - RUNGE, E. D. and ANDERSON, D.:
The development of the interstitial cells in the testis of the albino rat. Acta Anat., 37, 125 - 137 (1959)

(18) SLOB, A. K./OOMS, M. P. and VREEBURG, J. T. M.:
Prenatal and early postnatal sex differences in plasma and gonadal testosterone and plasma Luteinizing hormone in female and male rats. J. Endocrinol. 87, 81 - 87 (1980)

(19) STRAATEN, van H. W. M. and WENSING, C . J. G.:
Leydig cell development in Testis of the pig. Biol. Reprod. 18, 86 - 93 (1978)

(20) TOUGARD, C./Picart, R./TIXIER - VIDAL, A.:
Cytogenesis of immunoreactive gonadotropic cells in the fetal rat pituitary at light and electron microscope levels. Devel. Biol. 58, 148 - 163 (1977)

(21) VIGUIER-MARTINEZ, M. C. and HOCHEREAU-DEREVIERS, M.T.:
Comparative action of cyproterone and cyproterone acetate on pituitary and plasma gonadotropin levels, the male genital tract and spermatogenesis in the growing rat. Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys. 17, 1069 - 1076 (1977)

(22) WATANABE, Y. G. and DAIKOKU, S.:
Immunohistochemical study on adenohypophysial primordia in organ culture. 166, 407 - 412 (1976)

(23) WATTENBERG, L. W.:
Microscopic histochemical demonstration of steroid -ß-ol-dehydrogenase in tissue sections. J. Histochem. Cytochem. 6, 225 - 232 (1958)

(24) WEISZ, J. and WARD, I.:
Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offsprings. Endocrinol. 106, 303 - 316 (1980)

LEBENSLAUF

Am 28. Januar 1953 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Herbert Urban und Ursula Urban, geb. Klinder, in Herne geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die evangelische Grundschule Gräffstraße in Herne, von der ich auf das Pestalozzigymnasium in Herne überwechselte. Dort erlangte ich 1972 meine allgemeine Hochschulreife.

Von Juli 1972 bis Oktober 1973 leistete ich meinen Wehrdienst im 7. Sanitätsbatallion in Hamm in Westfalen ab.

Anschließend begann ich im Dentallabor Walter Stein in Bochum meine Zahntechnikerlehre, die ich im Januar 1976 mit der Gesellenprüfung abschloß.

Zum Wintersemester 1976/77 wurde ich in Düsseldorf zum Zahnmedizinstudium zugelassen, das ich im Mai 1982 mit dem Staatsexamen beendete.

Meine Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 25. Mai 1982.

Seit August 1982 arbeite ich als Assistenzarzt in der Zahnarztpraxis Dr. Peter Cichon in Borken.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. W. Hilscher, dem Leiter der experimentellen Pathologie im Medizinischen Institut für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf, für die Überlassung des Themas der Dissertation sowie für seine Betreuung meiner Arbeit und seine wissenschaftliche Beratung.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Syed G. Haider und Herrn Dr. Dieter Passia, Anatomisches Institut der Universität Düsseldorf, für ihre Hilfe bei der Versuchsdurchführung und der Verfassung des Manuskriptes bedanken.

Frau Barbara Hilscher, Medizinisches Institut für Umwelthygiene in Düsseldorf, danke ich sehr herzlich für ihre stete Hilfsbereitschaft bei der Auswertung der Präparate und der Gestaltung der Graphiken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Grover und den Mitarbeitern der Abteilung experimentelle Pathologie im Medizinischen Institut für Umwelthygiene, die mir bei der Durchführung meiner Untersuchungen behilflich waren.